

Rec'd PCT/PTO 22 DEC 2004

10/5/8462

#2

PCT/JP2004/001794

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

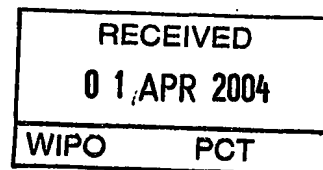
18. 2. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 2月18日
Date of Application:

出願番号 特願2003-040154
Application Number:
[ST. 10/C]: [JP2003-040154]



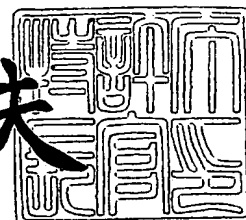
出願人 学校法人東海大学
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 3月18日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願

【整理番号】 P03086-010

【提出日】 平成15年 2月18日

【あて先】 特許庁長官 殿

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市北金目 1 1 1 7 東海大学内

 【氏名】 長 瀬 裕

【発明者】

 【住所又は居所】 神奈川県平塚市北金目 1 1 1 7 東海大学内

 【氏名】 奥 正 敬

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都三鷹市井口 5 丁目 8 番 1 7 号

 【氏名】 石 原 一 彦

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都多摩区桜ヶ丘 4 丁目 3 2 番 7 号

 【氏名】 岩 崎 泰 彦

【特許出願人】

 【識別番号】 000125369

 【氏名又は名称】 学校法人東海大学

【代理人】

 【識別番号】 100081994

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 鈴木 俊一郎

【選任した代理人】

 【識別番号】 100103218

 【弁理士】

 【氏名又は名称】 牧 村 浩 次

【選任した代理人】

【識別番号】 100110917

【弁理士】

【氏名又は名称】 鈴木 亨

【選任した代理人】

【識別番号】 100115392

【弁理士】

【氏名又は名称】 八本 佳子

【選任した代理人】

【識別番号】 100118142

【弁理士】

【氏名又は名称】 辻野 利永子

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 014535

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

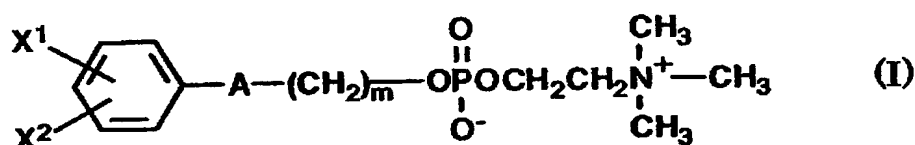
【書類名】 明細書

【発明の名称】 ホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物および重合体ならびにその製造方法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物；

【化 1】

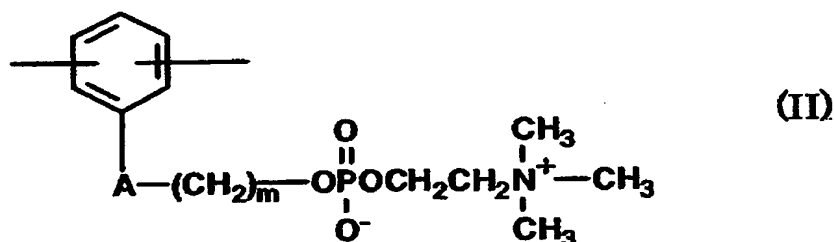


式中、 X^1 および X^2 は、アミノ基または $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 R^1 は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、 A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数 1～6 のアルキル基を表し、 m は 1～12 の整数を表す。

【請求項 2】 前記カルボキシル基の保護基 R^1 が、炭素数 1～6 のアルキル基、置換もしくは無置換のアリールメチル基、環状エーテル残基、アルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基のいずれかであることを特徴とする請求項 1 に記載のジカルボン酸化合物。

【請求項 3】 下記一般式 (II) で示されるホスホリルコリン基を有する繰り返し単位を少なくとも 1 モル%含有し、数平均分子量が 1,000 以上である重合体；

【化 2】

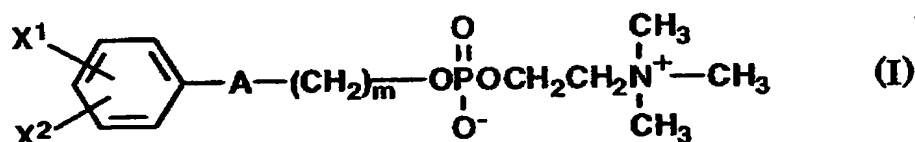


式中、Aは単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。

【請求項4】 前記重合体が、その主鎖骨格にアミド結合、エステル結合、ウレタン結合、ウレア結合またはイミド結合を有することを特徴とする請求項3に記載の重合体。

【請求項5】 下記一般式(I)で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物と、他の重合性モノマーとを、重縮合あるいは重付加反応させることを特徴とする請求項3に記載された重合体の製造方法；

【化3】



式中、 X^1 および X^2 は、アミノ基または $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 R^1 は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、Aは単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。

【請求項6】 前記他の重合性モノマーが、ジカルボン酸およびその誘導体、テトラカルボン酸二無水物、ジイソシアナート化合物、ジアミン化合物、またはジオール化合物から選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする請求項5に記載の重合体の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の技術分野】

本発明は、ホスホリルコリン基を有する新規なジアミンまたはジカルボン酸化合物、該化合物を原料として用い重合反応を行うことにより得られるホスホリルコリン基を側鎖に含有する新規な重合体およびその製造方法に関する。なお、本

発明の重合体は優れた抗血栓性を有し、たんぱく質などの生体成分の吸着性が低い生体適合性材料として有用である。

【0002】

【発明の技術的背景】

従来より、人工臓器や医療用デバイスを生体と接触させた状態で使用すると、生体の自己防御反応により、血液凝固、炎症、カプセル化などの生体に対する顕著な影響が現れることが知られていた。これは、人工臓器や医療用デバイスを構成する材料へのタンパク質の吸着現象を起点とした一連の生体活性化反応の結果である。したがって、このような人工臓器や医療用デバイスを用いた治療を行う場合には、ヘパリンなどの抗血液凝固剤や免疫抑制剤のような薬剤を併用しなければならないのが現状である。

【0003】

しかしながら、治療期間が長期にわたり、さらに患者の高齢化が進むに連れ、これら薬剤の影響が副作用として現れてくるという問題が指摘されてきている。

このような問題を解決すべく生体適合性材料という一連の医療用材料が開発されてきており、これらの中でも特に顕著な生体適合性を示す材料として、生体膜表面の構造に着目して、リン脂質極性基であるホスホリルコリン基を担持させたポリマーである、2-メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン(MPC)を1成分として含有するポリマー（以下、単にMPCポリマーともいう。）が開発されている（非特許文献1参照。）。

【0004】

MPCはメタクリル酸エステルであり、その単独重合体は水溶性であるが、様々なビニルモノマーと共重合させることにより非水溶性とすることができ、医療デバイス表面を処理するのに好適な構造にすることができる。このMPCポリマーを材料表面に被覆することで、抗血液凝固剤を使用しない場合でも血液凝固を抑えることができ、さらに皮下への埋植試験で極めて高い生体適合性を示すことが知られている（非特許文献2参照。）。MPCポリマーはこの特長を生かして、すでに臨床応用されている医療デバイスの表面被覆剤として欧米で使用されているほか、国内でもデバイスの認可がなされてきており、今後の医療におけるデバイス

の有効性を飛躍的に向上させ、さらに患者の生活の質の向上につながるものと期待されている。

【0005】

しかしながら、MPC自体が親水性であること、また前記のようにMPCとビニルモノマーとの共重合体にした場合においても柔軟な主鎖構造の影響があり、機械的強度、耐加水分解性、オートクレーブ滅菌に耐えうる耐熱性の点でいまだ完全とはいえず、上記MPCポリマーの優れた生体適合性および加工性を維持しつつ、機械的強度、耐加水分解性、耐熱性を改善した材料の出現が望まれていた。

【0006】

本発明者らは、このような状況に鑑み、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、特定のホスホリルコリン基を有する新規なジアミンまたはジカルボン酸化合物を合成し、該化合物を原料として重合反応を行うことにより機械的強度、耐加水分解性、耐熱性、生体適合性に優れた新規重合体を得ることができることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】

【非特許文献1】

石原ら：Polymer Journal誌、22巻、355頁、1990年

【非特許文献2】

石原ら：外科、61巻、132頁、1999年

【0008】

【発明の目的】

本発明は、上記のMPCポリマーの優れた生体適合性および加工性を維持し、かつ機械的強度、耐加水分解性、耐熱性を改善した重合体およびその製造方法、ならびにその出発原料となる化合物を提供することを目的としている。

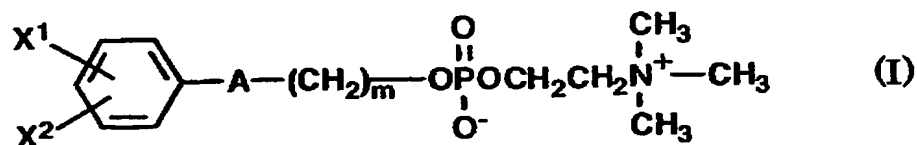
【0009】

【発明の概要】

本発明に係るジアミンまたはジカルボン酸化合物は、下記一般式（I）で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物である。

【0010】

【化4】



【0011】

式中、 X^1 および X^2 は、アミノ基または $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 R^1 は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、 A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は1～12の整数を表す。

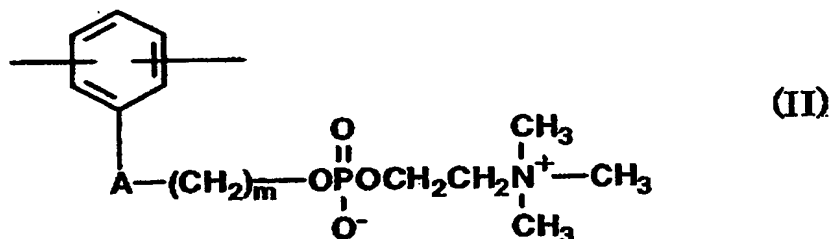
【0012】

さらに、本発明のジカルボン酸化合物では、前記カルボキシル基の保護基 R^1 は、炭素数1～6のアルキル基、置換もしくは無置換のアリールメチル基、環状エーテル残基、アルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基のいずれかであることが好ましい。

本発明に係る重合体は、下記一般式(II)で示されるホスホリルコリン基を有する繰り返し単位を少なくとも1モル%含有し、数平均分子量が1,000以上であることを特徴としている。

【0013】

【化5】



【0014】

式中、 A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素

数 1～6 のアルキル基を表し、m は 1～12 の整数を表す。

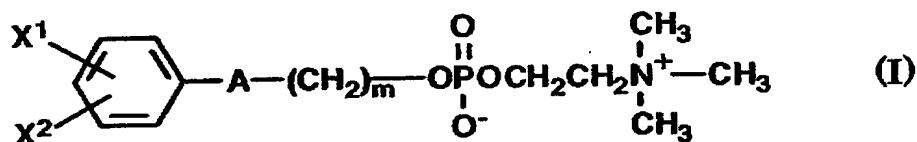
前記重合体は、その主鎖骨格にアミド結合、エステル結合、ウレタン結合、ウレア結合またはイミド結合を有する重合体であることが好ましい。

【0015】

本発明に係る重合体の製造方法は、下記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物と、他の重合性モノマーとを、重縮合あるいは重付加反応させることを特徴としている。

【0016】

【化 6】



【0017】

式中、 X^1 および X^2 は、アミノ基または $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 R^1 は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数 1～6 のアルキル基を表し、m は 1～12 の整数を表す。

【0018】

前記他の重合性モノマーは、ジカルボン酸およびその誘導体、テトラカルボン酸二無水物、ジイソシアナート化合物、ジアミン化合物、またはジオール化合物から選ばれる少なくとも 1 種であることが好ましい。

【0019】

【発明の具体的説明】

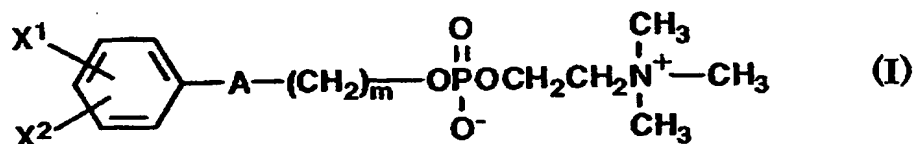
以下、本発明について具体的に説明する。

<ジアミン化合物またはジカルボン酸化合物>

本発明に係るジアミンまたはジカルボン酸化合物は、下記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物である。

【0020】

【化7】



【0021】

式中、 X^1 および X^2 は、アミノ基または $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 R^1 は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、 A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は1～12の整数を表す。

【0022】

前記一般式 (I) 中、 X^1 および X^2 が $-\text{COOR}^1$ で表される基の場合、 R^1 で表されるカルボキシル基の保護基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などの炭素数1～6のアルキル基；ベンジル基、*p*-メチルベンジル基、*m*-エチルベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、*m*-クロロベンジル基、1,4-ジメトキシベンジル基、ベンズヒドリル基、ジ- (*p*-メトキシフェニル)メチル基、トリチル基などの置換あるいは無置換のアリールメチル基；テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラニル基、1,4-ジオキサソ-2-イル基などの環状エーテル残基；トリメチルシリル基、*tert*-ブチルジメチルシリル基、*tert*-ブチルジフェニルシリル基などのアルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基などが例示される。

【0023】

さらに、前記一般式 (I) 中、 A が $-\text{NR}^2-$ で表される基の場合、 R^2 で表される炭素数1～6のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

《ジアミン化合物の製造》

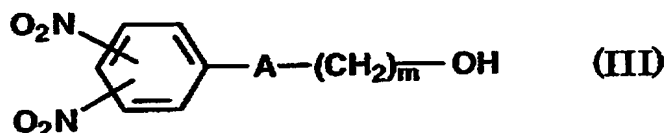
前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物のうち、 X^1 および X^2 がアミノ基であるジアミン化合物（以下、単に本発明のジアミン化合物ともいう。）は、具体的には、たとえば、以下に述べる方法により製造することができる。

【0024】

すなわち、下記一般式 (III) で示されるヒドロキシル基を有するジニトロ化合物と、2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン（以下、COPともいう。）とを反応させ、

【0025】

【化8】

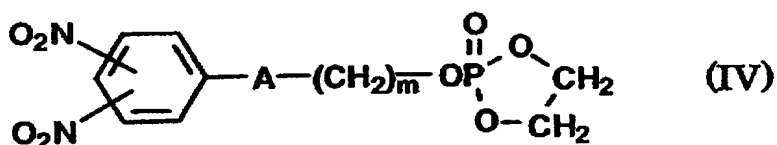


【0026】

下記一般式 (IV) で示されるホスホリル基を有するジニトロ化合物を合成し、

【0027】

【化9】

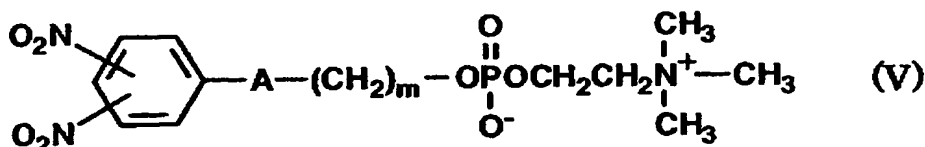


【0028】

このジニトロ化合物 (IV) をトリメチルアミンと反応させ、下記一般式 (V) で示されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を合成し、

【0029】

【化10】



【0030】

次に、この一般式 (V) の化合物のニトロ基を還元することにより、前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物のうち X¹ および X² がアミノ基であるジアミン化合物を合成することができる。

なお、前記一般式 (III) ~ (V) 中、A は単結合、酸素原子、あるいは -COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²- または -CH₂O- で示されるいずれかの基を表し、R² は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、m は 1 ~ 12 の整数を表す。

【0031】

ここで、前記一般式 (III) で示されるヒドロキシル基を有するジニトロ化合物は、後述する実施例 1 に示す方法などにより市販の化合物から公知の反応を用いて容易に合成することができる。

前記一般式 (III) のジニトロ化合物と COP との反応は、該ジニトロ化合物 (II I) : COP が 1 : 1 ~ 1 : 5 モルとなるように仕込み、発生する塩化水素をトラップするためにトリエチルアミンなどの第 3 級アミンの存在下で行うか、不活性ガスを反応系内に吹き込み、塩化水素を系外に除去しながら行うことが好ましい。

【0032】

次の一般式 (IV) のジニトロ化合物とトリメチルアミン (以下、TMA ともいう。) との開環付加反応では、該ジニトロ化合物 (IV) : TMA が 1 : 1 ~ 1 : 5 モルとなるように仕込むことが好ましい。

その後のニトロ基の還元反応は、ジボラン、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムナトリウム、水素化ジアルコキシアルミニウムナトリウム、水素化ジエチルアルミニウムナトリウムなど、通常、用いられる還元剤と反応させることにより容易に進行する。なお、この場合、塩化錫など

の触媒存在下で行うことにより反応は好適に進行する。また、水素ガス雰囲気下でニッケル、白金、パラジウム、ロジウムなどの金属を触媒とした接触還元を行うことも可能である。

【0033】

上記いずれの反応も常圧または加圧下で適当な溶媒中で行うことが望ましく、溶媒としては反応に関与しないものであればいずれでもよく、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジオキサン、ベンゼン、トルエンなどを例示することができる。反応温度は、 -100°C ～ 150°C 、好ましくは -50°C ～ 100°C の範囲である。

【0034】

《ジカルボン酸化合物の製造》

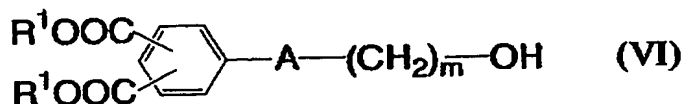
前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物のうち、 X^1 および X^2 が $-\text{COOR}^1$ で表される基であるジカルボン酸化合物（以下、単に本発明のジカルボン酸化合物ともいう。）は、具体的には、たとえば、以下に述べる方法により製造することができる。

【0035】

すなわち、下記一般式 (VI) で示されるヒドロキシル基を有するジカルボン酸化合物と、COPとを反応させ、

【0036】

【化11】

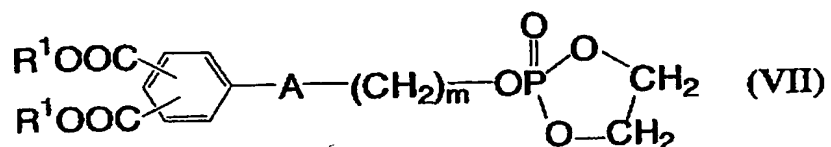


【0037】

下記一般式 (VII) で示されるホスホリル基を有するジカルボン酸化合物を合成し、

【0038】

【化12】



【0039】

この化合物 (VII) を TMA と反応させることにより、本発明のジカルボン酸化合物を合成することができる。

なお、前記一般式 (VI) ~ (VII) 中、 R^1 は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数 1 ~ 6 のアルキル基を表し、m は 1 ~ 12 の整数を表す。

【0040】

ここで、前記一般式 (VI) で示されるヒドロキシル基を有するジカルボン酸化合物は、後述する実施例 2 または 3 に示す方法などにより市販の化合物から公知の反応を用いて容易に合成することができる。

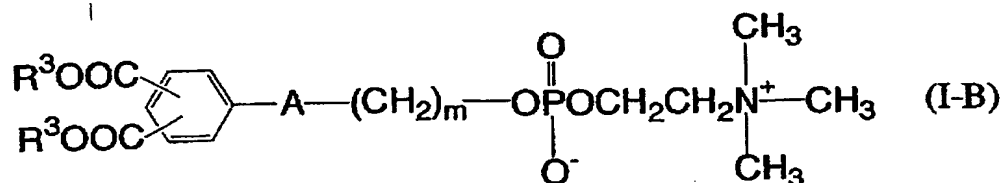
なお、前記化合物 (VI) と COP との反応、次の前記化合物 (VII) と TMA との開環付加反応の仕込み比、反応条件などは、それぞれ前述したジアミン化合物の製造の場合と同様である。

【0041】

また、一般式 (I) の X^1 および X^2 が $-\text{COOR}^1$ であり、かつ、 R^1 が双方とも水素原子の場合、すなわち、本発明のジカルボン酸化合物が 2 つのカルボキシル基を有する場合には、前述の方法で、前記一般式 (I) のうち X^1 および X^2 が $-\text{COOR}^1$ であり、 R^1 がカルボキシル基の保護基であるジカルボン酸化合物、すなわち、下記一般式 (I-B) の化合物を合成し、このジカルボン酸化合物 (I-B) の保護基 R^3 を適当な脱保護反応により水素原子に置換することにより得ることもできる。

【0042】

【化13】



【0043】

式中、 R^3 はカルボキシ基の保護基を表し、Aは単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。

前記一般式(I)、(I-B)、(VI)および(VII)において R^1 または R^3 で表されるカルボキシ基の保護基としては、上記の反応において安定に存在し、脱保護反応において他の部位を損なうことなく除去できるものが選択される。

【0044】

この要件を満たすカルボキシ基の保護基としては、前述した、炭素数1～6のアルキル基、置換あるいは無置換のアリールメチル基、環状エーテル残基、アルキルシリル基またはアルキルフェニルシリル基などが例示される。

上記のカルボキシ基の保護基は、公知の方法(たとえば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition", John Wiley & Sons, New York, 1999年, p.372-431 参照)によって対応する前駆体化合物に導入して得られる。

【0045】

また、前記脱保護反応は、用いられる保護基の種類に応じて公知の方法により行うことができる(たとえば、T. W. Greene, P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition", John Wiley & Sons, New York, 1999年, p.372-431参照)。

<重合体およびその製造方法>

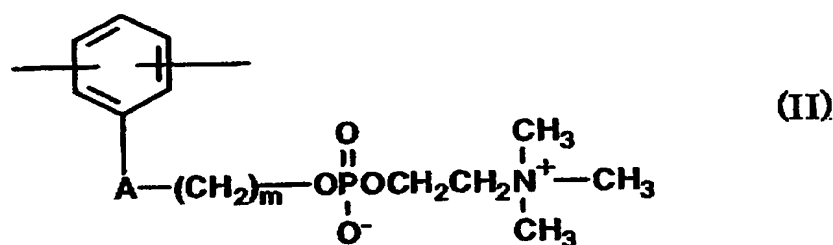
《ホスホリルコリン基を側鎖に有する重合体》

本発明に係る重合体は、下記一般式(II)で示されるホスホリルコリン基を有

する繰り返し単位を少なくとも1モル%含有し、数平均分子量が1,000以上であることを特徴としている。

【0046】

【化14】



【0047】

式中、Aは単結合、酸素原子、あるいは-COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²-または-CH₂O-で示されるいずれかの基を表し、R²は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。

前記重合体の数平均分子量は、通常1,000以上であり、好ましくは5,000以上、より好ましくは10,000～500,000の範囲であることが機械的強度や耐熱性、安定性の点で望ましい。分子量は、ゲルパーミエーションクロマトグラフィー、蒸気圧測定法、浸透圧法、光散乱法、粘度法などの公知の方法により測定される。

【0048】

また、前記重合体は、前記一般式(II)で示されるホスホリルコリン基を有する繰り返し単位を少なくとも1モル%含有することが生体適合性を発現させるために必要であり、用途によってさらに優れた生体適合性の付与が必要な場合には、5モル%以上、より好ましくは5～50モル%の量で含有することが望ましい。なお、前記重合体における前記一般式(II)で示されるホスホリルコリン基を有する繰り返し単位の含有率は、後述する重合反応において原料モノマーとして用いる前記一般式(I)で示されるジアミンまたはジカルボン酸化合物の仕込み比を調節することで容易にコントロールできる。

【0049】

さらに、前記一般式(II)で示される重合体は、その主鎖骨格にアミド結合、エステル結合、ウレタン結合、ウレア結合またはイミド結合を有することが好ま

しい。

《重合体の製造方法》

本発明に係る重合体は、前述した製造方法により得られる前記一般式（I）で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物を原料モノマーとして、他の重合性モノマーと共に通常の重縮合または重付加反応を行うことにより、製造することができる。なお、本明細書中「他の重合性モノマー」とは、前記一般式（I）で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物以外のモノマーであって、これと重合可能なモノマーを意味する。

【0050】

すなわち、上記の重縮合または重付加反応において、一般式（I）で示される本発明のジアミン化合物を用いた場合、他の重合性モノマーとして、ジカルボン酸およびその誘導体を用いれば、主鎖骨格にアミド結合を有するポリアミドが得られ、テトラカルボン酸二無水物を用いてポリアミド酸を得た後、化学的処理あるいは加熱処理によりイミド化反応を行えば、主鎖骨格にイミド結合を有するポリイミドが得られ、ジイソシアナート化合物を用いれば、主鎖骨格にウレア結合を有するポリウレアが得られる。

【0051】

なお、この重縮合または重付加反応においては、本発明のジアミン化合物以外の公知のジアミン化合物を混合して用いることが、得られる重合体の機械的強度や耐熱性を高める点で好ましい。公知のジアミン化合物としては、具体的には後述する一般式（XVII）のジアミン化合物が挙げられる。この場合には、本発明のジアミン化合物の量がジアミン化合物全量に対して1モル%以上、好ましくは5モル%以上、より好ましくは5～50モル%の範囲となるように混合して用いることが重合体の生体適合性を発現させる点から望ましい。

【0052】

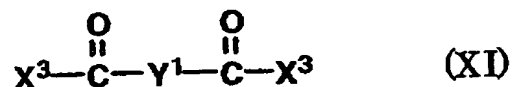
また、得られる重合体の機械的強度や耐熱性を高めるための他の手段として、たとえば、ジイソシアナート化合物とジオール化合物とを重合させた後、本発明のジアミン化合物を加えることにより、主鎖骨格にウレタン結合とウレア結合を

有するポリ（ウレタンーウレア）を製造することも可能である。

前記他の重合性モノマーとして用いられるジカルボン酸およびその誘導体は、
下記一般式 (XI)

【0053】

【化15】

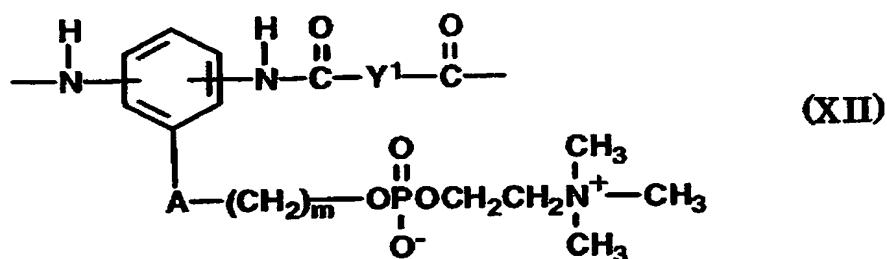


【0054】

（式中、 Y^1 はジカルボン酸を構成する2価の有機基を表し、 X^3 は水酸基、ハロゲン原子またはアルコキシ基を表す。）で示される化合物である。従って、この場合、得られるポリアミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式 (XII)

【0055】

【化16】



【0056】

（式中、 Y^1 はジカルボン酸を構成する2価の有機基を表し、 A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は1～12の整数を表す。）で示される繰り返し単位となる。

前記一般式 (XI) で示されるジカルボン酸およびその誘導体の具体例としては、フタル酸、テレフタル酸、イソフタル酸、2,6-ナフタレンジカルボン酸、1,6-ナフタレンジカルボン酸、2,6-アントラセンジカルボン酸、1,6

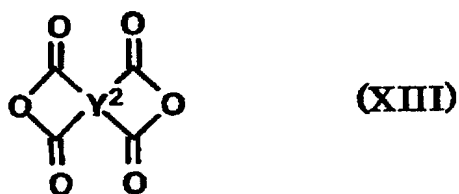
ーアントラセンジカルボン酸、4, 4'-ビフェニルジカルボン酸、4, 4'-ジフェニルメタンジカルボン酸、4, 4'-ジフェニルエーテルジカルボン酸、2, 2-ビス(4-カルボキシルフェニル)プロパン)、シュウ酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ピメリン酸、スベリン酸、アゼライン酸、セバシン酸、1, 9-ノナンジカルボン酸、1, 10-デカンジカルボン酸などのジカルボン酸およびこれらの酸ハロゲン化物ならびにアルキルエステル化物などが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0057】

前記他の重合性モノマーとして用いられるテトラカルボン酸二無水物は、下記一般式 (XIII)

【0058】

【化17】

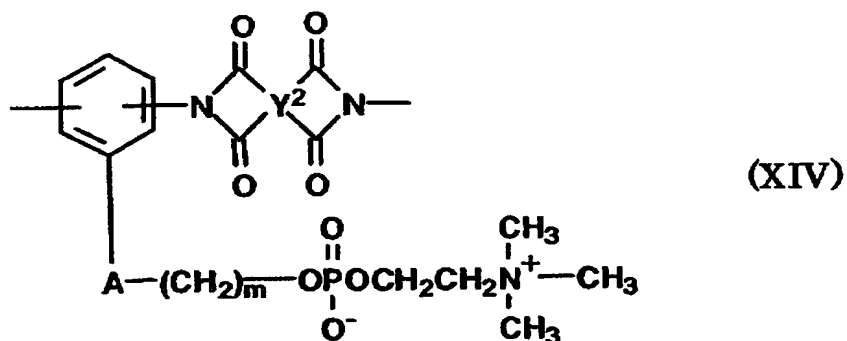


【0059】

(式中、Y²はテトラカルボン酸を構成する4価の有機基を表す。)で示される化合物である。従って、この場合、得られるポリイミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式 (XIV)

【0060】

【化18】



【0061】

(式中、Y²はテトラカルボン酸を構成する4価の有機基を表し、Aは単結合、酸素原子、あるいは-COO-、-OOC-、-CONH-、-NH-、-NHCO-、-NR²-または-CH₂O-で示されるいずれかの基を表し、R²は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。)で示される繰り返し単位となる。

前記一般式 (XIII) で示されるテトラカルボン酸二無水物としては、たとえばピロメリット酸二無水物、2, 3, 6, 7-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物、1, 2, 5, 6-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物、1, 4, 5, 8-ナフタレンテトラカルボン酸二無水物、2, 3, 6, 7-アントラセンテトラカルボン酸二無水物、1, 2, 5, 6-アントラセンテトラカルボン酸二無水物、3, 3', 4, 4'-ジフェニルテトラカルボン酸二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)エーテル二無水物、3, 3', 4, 4'-ベンゾフェノンテトラカルボン酸二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)スルホン二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)メタン二無水物、2, 2'-ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)プロパン二無水物、1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2, 2'-ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)プロパン二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)ジメチルシラン二無水物、ビス(3, 4-ジカルボキシフェニル)ジフェニルシラン二無水物、2, 3, 5, 6-ピリジンテトラカルボン酸二無水物、2, 6-ビス(3, 4-ジカルボキシフェノキシ)ピリジン二無水物、シクロブタンテトラカルボン酸二無水物、シクロペンタンテトラカルボン酸二無水物、シクロヘキサンテトラカルボン酸二無水物、3

, 4-ジカルボキシ-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ナフタレンコハク酸
テトラカルボン酸二無水物などが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0062】

前記他の重合性モノマーとして用いられるジイソシアナート化合物は、下記一般式 (XV)

【0063】

【化19】

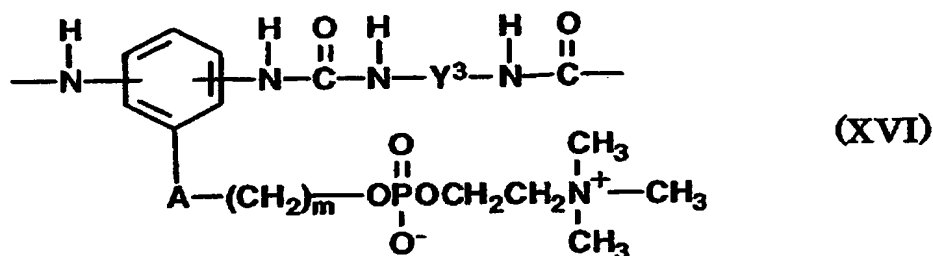


【0064】

(式中、 Y^3 はジイソシアナート化合物を構成する2価の有機基を表す。)で示される化合物である。従って、この場合、得られるポリウレアの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式 (XVI)

【0065】

【化20】



【0066】

(式中、 Y^3 はジイソシアナート化合物を構成する2価の有機基を表し、Aは単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1~6のアルキル基を表し、mは1~12の整数を表す。)で示される繰り返し単位となる。

前記一般式 (XV) で示されるジイソシアナート化合物の具体例としては、1,

4-フェニレンジイソシアナート、1, 3-フェニレンジイソシアナート、1, 4-キシリレンジイソシアナート、1, 3-キシリレンジイソシアナート、2, 4-トルイレンジイソシアナート、2, 5-トルイレンジイソシアナート、4, 4'-ビフェニレンジイソシアナート、4, 4'-ジフェニルエーテルジイソシアナート、4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート、4, 4'-(2, 2-ジフェニルプロパン)ジイソシアナート、テトラメチレンジイソシアナート、ペンタメチレンジイソシアナート、ヘキサメチレンジイソシアナート、ヘプタメチレンジイソシアナート、オクタメチレンジイソシアナートなどが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0067】

一方、前記の重縮合または重付加反応において、一般式(I)で示される本発明のジカルボン酸化合物を用いた場合、他の重合性モノマーとして、ジアミン化合物を用いれば、主鎖骨格にアミド結合を有するポリアミドが得られ、ジオール化合物を用いれば、主鎖骨格にエステル結合を有するポリエステルが得られる。

なお、この重縮合または重付加反応においては本発明のジカルボン酸化合物以外の公知のジカルボン酸化合物を混合して用いることが、得られる重合体の機械的強度や耐熱性を高める点で好ましい。公知のジカルボン酸化合物としては、具体的には上述した一般式(XI)のジカルボン酸およびその誘導体が挙げられる。この場合には、本発明のジカルボン酸化合物の量がジカルボン酸化合物全量に対して1モル%以上、好ましくは5モル%以上、より好ましくは5～50モル%の範囲となるように混合して用いることが重合体の生体適合性を発現させる点から望ましい。

【0068】

また、得られる重合体の機械的強度や耐熱性を高めるための他の手段として、たとえば、ジイソシアナート化合物とジオール化合物とを重合させた後、本発明のジカルボン酸化合物を加えることにより、主鎖骨格にウレタン結合とエステル結合を有するポリ(ウレタン-エステル)を製造することも可能である。

前記他の重合性モノマーとして用いられるジアミン化合物は、下記一般式(XV II)

【0069】

【化21】

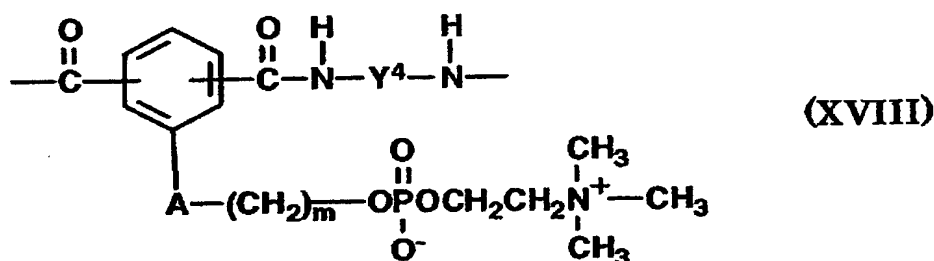


【0070】

(式中、 Y^4 はジアミン化合物を構成する2価の有機基を表す。)で示される化合物である。従って、この場合得られるポリアミドの繰り返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式(II)で示される構造単位を含む繰り返し単位は、下記一般式(XVIII)

【0071】

【化22】



【0072】

(式中、 Y^4 はジアミン化合物を構成する2価の有機基を表し、Aは単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1~6のアルキル基を表し、mは1~12の整数を表す。)で示される繰り返し単位となる。

前記一般式(XVII)で示されるジアミン化合物の具体例としては、1,4-フェニレンジアミン、1,3-フェニレンジアミン、2,5-ジアミノトルエン、2,6-ジアミノトルエン、4,4'-ジアミノビフェニル、3,3'-ジメチル-4,4'-ジアミノビフェニル、3,3'-ジメトキシ-4,4'-ジアミノビフェニル、4,4'-ジアミノジフェニルメタン、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン、4,4'-ジアミノジフェニルエーテル、2,2

ービス (4-アミノフェニル) プロパン、4, 4'-ジアミノジフェニルスルホン、4, 4'-ジアミノベンゾフェノン、1, 4-ビス (4-アミノフェニル) ベンゼン、1, 4-ビス (4-アミノフェノキシ) ベンゼン、4, 4'-ビス (4-アミノフェノキシ) ジフェニルスルホン、2, 2-ビス[4-(4-アミノフェノキシ)フェニル]プロパン、ビス (4-アミノシクロヘキシル) メタン、ピペラジン、2-メチルピペラジン、エチレンジアミン、1, 3-ジアミノプロパン、テトラメチレンジアミン、ペンタメチレンジアミン、ヘキサメチレンジアミン、ヘプタメチレンジアミン、オクタメチレンジアミン、ノナメチレンジアミン、デカメチレンジアミン、ドデカメチレンジアミンなどを例示できる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0073】

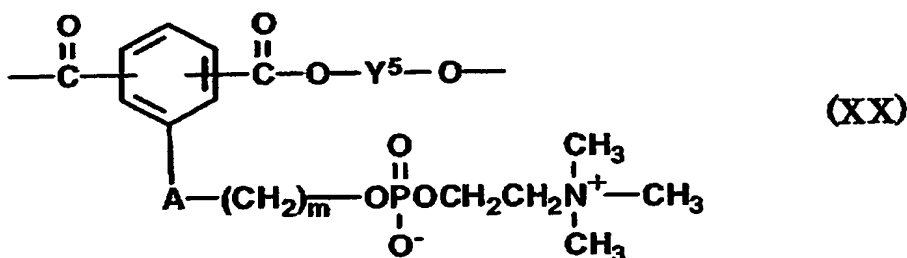
前記他の重合性モノマーとして用いられるジオール化合物は、下記一般式 (XI X)

【0074】**【化23】****【0075】**

(式中、 Y^5 はジオール化合物を構成する2価の有機基を表す。)で示される化合物である。従って、この場合得られるポリエステルの繰返し単位、すなわち本発明の重合体において前記一般式 (II) で示される構造単位を含む繰返し単位は、下記一般式 (XX)

【0076】

【化24】



【0077】

(式中、 Y^5 はジオール化合物を構成する2価の有機基を表し、 A は単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、 m は1～12の整数を表す。)で示される繰り返し単位となる。

前記一般式 (XIX) で示されるジオール化合物の具体例としては、ヒドロキノン、1,3-フェニレンジオール、1,4-キシリレンジオール、1,3-キシリレンジオール、2,4-トルイレンジオール、2,5-トルイレンジオール、4,4'-ビフェニレンジオール、4,4'-ジフェニルエーテルジオール、4,4'-ジフェニルメタンジオール、ビスフェノールA、エチレングリコール、プロピレングリコール、テトラメチレングリコール、ペンタメチレングリコール、ヘキサメチレングリコール、ヘプタメチレングリコール、オクタメチレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールなどが挙げられる。これらは1種単独でまたは2種以上混合して使用することができる。

【0078】

前記一般式 (I) で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物と、他の重合性モノマーを用いた重縮合または重付加反応は、文献既知の方法 (たとえば、J. A. Moore編, "Macromolecular Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 1997年、S. R. Sandler, W. Karo編, "Polymer Syntheses", Academic Press, Inc., Boston, 1992年、高分子学会編、新高分子実験学、第3巻、高分子の合成反応(2)－縮合系高分子の合成、共立出版、1996年など参照)を採用することができる。

【0079】

【発明の効果】

本発明のジアミンおよびジカルボン酸化合物によれば、ホスホリルコリン基を側鎖に有する新規重合体が容易に合成できる。また本発明の重合体は、良好な成型加工性を有すると共に優れた機械的強度、耐加水分解性、耐熱性および生体適合性を示す。したがって、該重合体を材料として用いることにより、機械的強度、耐加水分解性、耐熱性および生体適合性に優れた人工血管などの人工臓器や各種医療用デバイスを作製することが可能となる。

【0080】

【実施例】

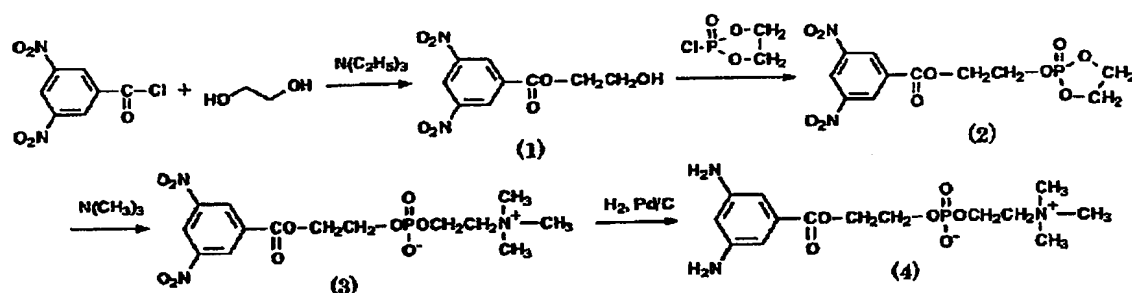
以下、実施例および比較例に基づいて本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

【0081】

【実施例1】 本発明のジアミン化合物の合成

【0082】

【化25】



【0083】

<化合物(1)の合成>

アルゴン雰囲気下、エチレングリコール(24.0 ml, 430 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(340 ml)、乾燥トリエチルアミン(60.0 ml)を三ツ口フラスコ中で混合して得られた溶液に、3, 5-ジニトロベンゾイルクロリド(10.0 g, 43.4 mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(150 ml)に溶解させた溶液を氷水浴中でゆっくり滴下した。滴下終了後、室温で20時間攪拌し、生成物をクロロホルムで抽出し、

蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去した。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；ヘキサン/酢酸エチル=1:1（体積比））にて精製を行い、上記式（1）で表されるアルコール化合物を黄色固体として得た（収量：8.95 g、収率：80.6 %）。なお、この化合物の構造は下記の¹H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

【 0 0 8 4 】

¹H-NMR, δ (400 MHz, CDCl₃, ppm): 1.92 (1H, t, J=5.61 Hz), 3.98 (2H, m), 4.54 (2H, m), 9.13 (2H, d, J=2.20 Hz), 9.18 (1H, t, J=2.20 Hz).

IR, ν (KBr neat, cm⁻¹): 3222, 3045, 2879, 1722, 1627, 1595, 1541, 1344, 1172, 1078, 844, 723, 528.

<化合物（2）の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物（1）（8.00 g, 31.2 mmol）、乾燥テトラヒドロフラン（150 ml）、乾燥トリエチルアミン（8.80 ml）を三ツ口フラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン（5.60 ml, 62.4 mmol）をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、沈殿物を吸引ろ過した。得られた沈殿をクロロホルムに溶解し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去し、上記式（2）で表されるホスホラン化合物を白色固体として得た（収量：5.28 g、収率：46.7 %）。なお、この化合物の構造は下記の¹H-NMRおよびIRスペクトルから確認した。

【 0 0 8 5 】

¹H-NMR, δ (400 MHz, CDCl₃, ppm): 4.41-4.58 (6H, m), 4.69 (2H, m), 9.24 (1H, t, J=2.20 Hz), 9.28 (2H, d, J=2.20 Hz).

IR, ν (KBr neat, cm⁻¹): 3107, 2974, 1720, 1587, 1550, 1360, 1290, 1164, 1060, 931, 721, 611.

<化合物（3）の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物（2）（4.05 g, 11.2 mmol）をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル（60.0 ml）に溶解し、この溶液に-30℃の冷媒浴中でトリメチルアミン（1.01 ml, 11.2 mmol）を加え、容器を密封し60℃

で一晩反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去して濃縮し、冷媒浴中で冷却したところ、沈殿を生じた。この沈殿をアルゴン気流下で吸引ろ過し、上記式(3)で表されるホスホリルコリン基を有するジニトロ化合物を淡黄色固体として得た(収量: 4.59 g、収率: 97.4%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ およびIRスペクトルから確認した。

【0086】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 3.13 (9H, s), 3.51 (2H, m), 4.02 (2H, m), 4.06 (2H, m), 4.51 (2H, t, $J=4.64$ Hz), 8.96 (2H, d, $J=2.20$ Hz), 9.06 (1H, t, $J=2.20$ Hz).

IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3400, 2493, 2250, 2135, 1732, 1633, 1537, 1454, 1353, 1172, 856, 773, 731.

<化合物(4)の合成>

上記の反応で得られた化合物(3) (4.50 g, 10.71 mmol)をナスフラスコ中でエタノール(60.0 ml)に溶解し、この溶液に5%パラジウム-カーボン粉末(0.45 g, 0.18 mmol)を加え、アセトン・ドライアイス浴で約 -80°C に冷却し、系内を水素置換した後、室温で一晩反応させた。反応溶液にテトラヒドロフラン100 mlを加えセライトを通してろ過し、ろ液から減圧下で溶媒を留去して、上記式(4)で表されるホスホリルコリン基を有するジアミン化合物を黄色固体として得た(収量: 4.30 g、収率: 92.1%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ およびIRスペクトルから確認した。

【0087】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 3.15 (9H, s), 3.53 (2H, m), 4.00 (2H, m), 4.10 (2H, m), 4.43 (2H, t, $J=4.64$ Hz), 7.77 (1H, s), 7.81 (1H, s), 8.03 (1H, s), 8.98 (2H, s), 9.13 (2H, s).

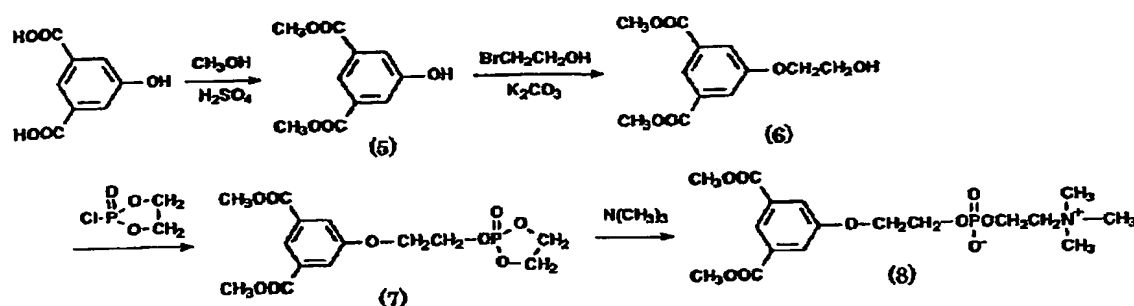
IR, ν (KBr neat, cm^{-1}): 3199, 2885, 1718, 1535, 1477, 1228, 1076, 966, 733.

【0088】

【実施例2】 本発明のジカルボン酸化合物の合成1

【0089】

【化26】



【0090】

<化合物(5)の合成>

5-ヒドロキシイソフタル酸 (16.2 g、89.0 mmol) をナスフラスコ中でメタノール150mlに分散させ、濃硫酸3.0mlを加えて、75℃で3時間半還流させた。反応終了後、蒸留水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を過剰量加え、生じた沈殿をろ過し、減圧下で乾燥した。次に、得られた固体をヘキサン/クロロホルム混合溶液を用いて再結晶により精製し、上記式(5)で表される5-ヒドロキシイソフタル酸メチルを白色固体として得た(収量: 13.8 g、収率: 73.8%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから確認した。

【0091】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.87 (6H, s), 6.25 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J=1.47$ Hz), 8.17 (1H, t, $J=1.46$ Hz)

<化合物(6)の合成>

上記の反応で得られた化合物(5) (12.0 g、57.0 mmol)、ジメチルスルホキシド70 ml、炭酸カリウム(10.4 g、84.0 mmol)および2-ブロモエタノール(6.08 ml、85.6 mmol)をナスフラスコ中で混合し、100℃で5時間加熱攪拌した。次に、反応液を室温まで冷却して過剰の水水中に注ぎ込み得られた沈殿をクロロホルムで抽出し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去した。次に、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; ヘキサン/酢酸エチル=2:1(体積比))にて精製を行い、上記式(6)で表されるアルコール化合物を白色固体として得た(収量: 6.56 g、収率: 54.2%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから確認した。

【0092】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.92 (6H, s), 3.98 (2H, t, $J=4.15$ Hz), 4.16 (2H, t, $J=4.55$ Hz), 4.50 (1H, d, $J=1.22$ Hz), 7.76 (2H, t, $J=0.73$ Hz), 8.23 (1H, t, $J=1.47$ Hz).

<化合物(7)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(6) (3.00 g, 11.8 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(60 ml)、乾燥トリエチルアミン(3.40 ml)を三ツ口フラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら2-クロロ-2-オキソ-1, 3, 2-ジオキサホスホラン(2.12 ml, 23.6 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌させ、沈殿物を吸引ろ過した。得られた沈殿をクロロホルムに溶解し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去し、上記式(7)で表されるホスホラン化合物を白色固体として得た(収量: 2.00 g、収率: 46.7%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから確認した。

【0093】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.65 (2H, m), 3.95 (6H, s), 4.15-4.50 (6H, m), 7.79 (2H, d, $J=1.25$ Hz), 8.31 (1H, t, $J=1.30$ Hz).

<化合物(8)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(7) (1.50 g, 4.16 mmol)をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル(20.0 ml)に溶解し、この溶液に -30°C の冷媒浴中でトリメチルアミン(0.50 ml, 5.47 mmol)を加え、容器を密封し 60°C で一晩反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去して濃縮し、冷媒浴中で冷却したところ、沈殿を生じた。この沈殿をアルゴン気流下で吸引ろ過し、上記式(8)で表されるホスホリルコリン基を有するジカルボン酸エステル化合物を白色固体として得た(収量: 1.70 g、収率: 97.4%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから確認した。

【0094】

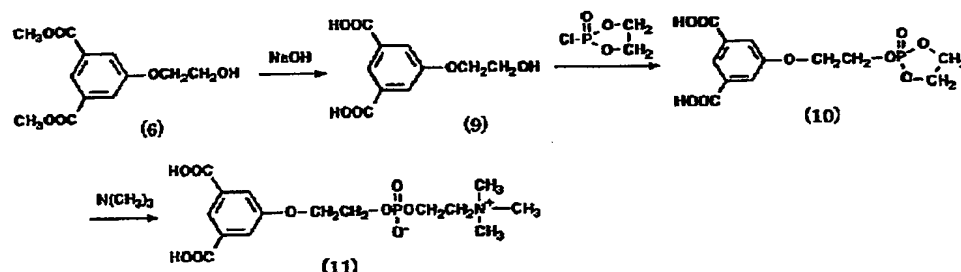
$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, CDCl_3 , ppm): 3.46 (9H, s), 3.93 (6H, s), 4.13-4.26 (8H, m), 7.68 (2H, d, $J=1.28$ Hz), 8.23 (1H, t, $J=1.30$ Hz).

【0095】

【実施例3】 本発明のジカルボン酸化合物の合成2

【0096】

【化27】



【0097】

<化合物(9)の合成>

実施例2で得られた化合物(6) (3.40 g, 15.8 mmol) をテトラヒドロフラン64 mlに溶解し、この溶液に水酸化ナトリウム3.74 gを含む水溶液50 mlを加え72時間還流した。次に、反応液を室温まで冷却した後、pHが1~2程度になるまで濃塩酸を加え、減圧下でテトラヒドロフランを留去した後、過剰の蒸留水を加え放置した。その後、生成した沈殿をろ別し、得られた固体をヘキサン/クロロホルム混合溶液を用いて再結晶により精製し、上記式(9)で表されるアルコール化合物を白色固体として得た(収量: 2.43 g, 収率: 68.1%)。なお、この化合物の構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから確認した。

【0098】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, DMSO-d_6 , ppm): 4.31 (2H, m), 4.68 (2H, t, $J=4.8$ Hz), 5.51 (1H, m), 8.23 (2H, d, $J=1.46$ Hz), 8.65 (1H, t, $J=1.34$ Hz), 13.89 (2H, bs).

<化合物(10)の合成>

アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(9) (2.00 g, 8.85 mmol)、乾燥テトラヒドロフラン(40 ml)、乾燥トリエチルアミン(2.20 ml)を三ツ口フラスコ中で混合し、氷水浴中で攪拌しながら2-クロロ-2-オキソ-1,3,2-ジオキサホスホラン(1.50 ml, 16.7 mmol)をゆっくりと滴下した。滴下終了後、室温で2時間攪拌し、沈殿物を吸引ろ過した。得られた沈殿をクロロホルム

／ジメチルホルムアミド混合溶媒に溶解し、蒸留水で水洗した後、有機相を硫酸ナトリウムで脱水後、ろ別し、溶媒を減圧下で留去し、上記式(10)で表されるホスホラン化合物を白色固体として得た(収量:1.34 g、収率:45.5%)。なお、この化合物の構造は下記の ^1H -NMRスペクトルから確認した。

【0099】

^1H -NMR, δ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 3.57 (2H, m), 4.20-4.50 (6H, m), 7.66 (2H, m), 8.08 (1H, m), 10.06 (2H, s).

<化合物(11)の合成>

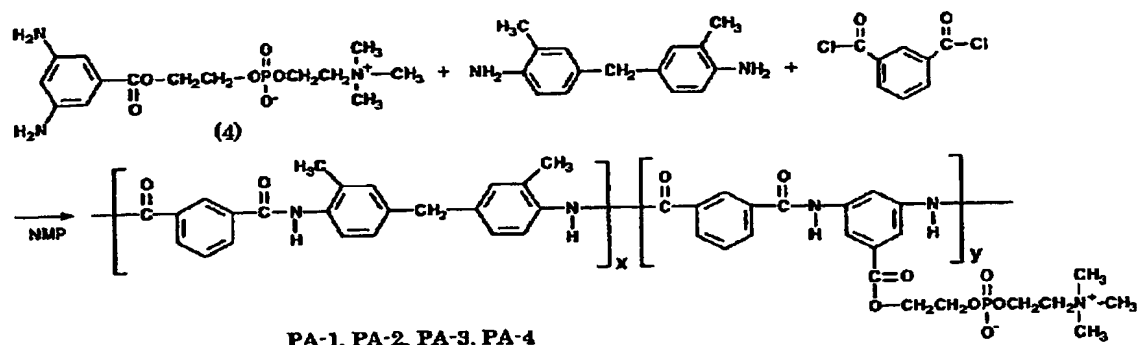
アルゴン雰囲気下、上記の反応で得られた化合物(10) (1.30 g, 3.91 mmol)をナスフラスコ中で乾燥アセトニトリル(30.0 ml)に溶解し、この溶液に -30°C の冷媒浴中でトリメチルアミン(0.50 ml, 5.47 mmol)を加え、容器を密封し 60°C で一晩反応させた。次に、溶媒を減圧下で留去して濃縮し、冷媒浴中で冷却したところ、沈殿を生じた。この沈殿をアルゴン気流下で吸引ろ過し、上記式(11)で表されるホスホリルコリン基を有するジカルボン酸化合物を白色固体として得た(収量:1.45 g、収率:95.0%)。なお、この化合物の構造は下記の ^1H -NMRスペクトルから確認した。

【0100】

^1H -NMR, δ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 3.35 (9H, s), 3.74 (2H, m), 4.11 (2H, m), 4.50 (2H, m), 4.67 (2H, m), 7.63 (2H, t, $J=1.95$ Hz), 8.07 (1H, t, $J=1.94$ Hz), 8.98 (2H, bs).

【0101】**【実施例4】 ポリアミド共重合体の合成1****【0102】**

【化 28】



【0103】

アルゴン雰囲気下、実施例 1 に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.37 g, 0.94 mmol)、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (1.91 g, 8.45 mmol)、イソフタル酸クロリド (1.91 g, 9.39 mmol) をナスフラスコ中で混合し、アセトン/ドライアイス浴で約 -80°C に冷却した後、乾燥 N-メチルピロリジノン (33.8 ml) を加え、ゆっくりと室温まで温めながら 6 時間反応させた。反応終了後、反応溶液を過剰なエタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式 PA-1 で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体 2.02 g を淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから確認した。

【0104】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 2.21 (s, $-\text{CH}_3$), 3.08 (s, $\text{N}-\text{CH}_3$), 3.55 (m, $-\text{CH}_2-$), 3.89 (s, $-\text{CH}_2-$), 4.17 (m, $-\text{CH}_2-$), 4.52 (m, $-\text{CH}_2-$), 7.08 (m, $-\text{Ph}-$), 7.15 (m, $-\text{Ph}-$), 7.28 (m, $-\text{Ph}-$), 7.65 (m, $-\text{Ph}-$), 8.13 (m, $-\text{Ph}-$), 8.27 (m, $-\text{Ph}-$), 8.53 (m, $-\text{Ph}-$), 8.72 (m, $-\text{Ph}-$), 8.87 (m, $-\text{Ph}-$), 9.98 (s, $-\text{NH}-$).

また、 $^1\text{H-NMR}$ スペクトルのピーク面積比から求めた PA-1 の組成比 x/y は 91/9 であった。PA-1 の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 5.50×10^3 および 1.91×10^4 であった。また、示差走査熱量測定により求めた PA-1 のガラス転移温度 (軟化

温度)は約215℃であり、医療用デバイスに使用するに十分な耐熱性を示した。

【0105】

得られた共重合体PA-1は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒に可溶であり、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、アクリロニトリルに不溶であった。このようなPA-1の溶解性は、特定の溶媒に可溶なためコーティングや中空糸化などの材料化のための成型加工を行う際に有利であり、一方で多くの溶媒に不溶なため材料化した後、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【0106】

さらに、共重合体PA-1をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

【0107】

【実施例5】 ポリアミド共重合体の合成2

実施例1に示した製造方法で得られた化合物(4)(0.12 g, 0.31 mmol)、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン(0.21 g, 0.94 mmol)、イソフタル酸クロリド(0.25 g, 1.25 mmol)および乾燥N-メチルピロリジノン(3.8 ml)を用い、実施例4に示した重合反応および精製と同じ操作を行ったところ、PA-1と同様な式で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体(PA-2)0.25 gを淡褐色粉末として得た。なお、ここで得られたPA-2の¹H-NMRスペクトルは、実施例4に示したPA-1のスペクトル結果と同様であった。

【0108】

¹H-NMRスペクトルのピーク面積比から求めたPA-2の組成比x/yは86/14であった。PA-2の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー(標準物質:ポリスチレン)により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 5.90×10^3 および 2.91×10^4 であった。示差走査熱量測定により求めたPA-2のガラス転移温度(軟化温度)は約180℃であり、また、PA-2はPA-1と同様な溶解性を示した。

【0109】

さらに、共重合体PA-2をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

【0110】

【実施例6】 ポリアミド共重合体の合成3

実施例1に示した製造方法で得られた化合物(4) (0.32 g, 0.89 mmol)、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (0.47 g, 2.07 mmol)、イソフタル酸クロリド (0.60 g, 2.96 mmol) および乾燥N-メチルピロリジノン (5.9 ml) を用い、実施例4に示した重合反応および精製と同じ操作を行ったところ、PA-1と同様な式で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体 (PA-3) 1.02 gを淡褐色粉末として得た。なお、ここで得られたPA-3の¹H-NMRスペクトルは、実施例4に示したPA-1のスペクトル結果と同様であった。

【0111】

¹H-NMRスペクトルのピーク面積比から求めたPA-3の組成比x/yは80/20であった。PA-3の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 4.11×10^3 および 6.19×10^3 であった。示差走査熱量測定により求めたPA-3のガラス転移温度 (軟化温度) は約152℃であり、また、PA-3はPA-1と同様な溶解性を示した。

【0112】

さらに、共重合体PA-3をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

【0113】

【実施例7】 ポリアミド共重合体の合成4

実施例1に示した製造方法で得られた化合物(4) (0.28 g, 0.78 mmol)、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (0.26 g, 1.17 mmol)、イソフタル酸クロリド (0.40 g, 1.95 mmol) および乾燥N-メチルピロリジノン (3.9 ml) を用い、実施例4に示した重合反応および精製と同じ操作を行った

ところ、PA-1と同様な式で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体 (PA-4) 0.79 gを淡褐色粉末として得た。なお、ここで得られたPA-4の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルは、実施例4に示したPA-1のスペクトル結果と同様であった。

【0114】

$^1\text{H-NMR}$ スペクトルのピーク面積比から求めたPA-4の組成比x/yは50/50であった。PA-4の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 5.25×10^3 および 1.43×10^4 であった。示差走査熱量測定により求めたPA-4のガラス転移温度 (軟化温度) は約 150°C であり、また、PA-4はPA-1と同様な溶解性を示した。

【0115】

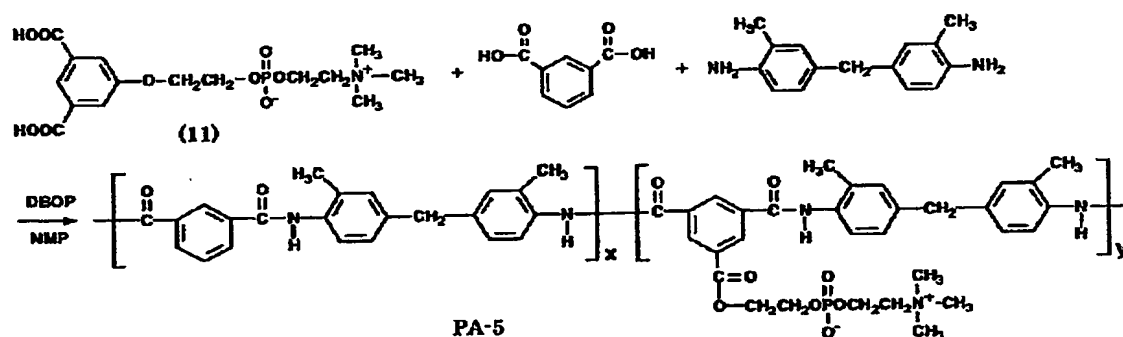
さらに、共重合体PA-4をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

【0116】

【実施例8】 ポリアミド共重合体の合成5

【0117】

【化29】



【0118】

アルゴン雰囲気下、実施例3に示した製造方法で得られた化合物 (11) (0.150 g, 0.384 mmol)、4,4'-ジアミノ-3,3'-ジメチルジフェニルメタン (0.174 g, 0.768 mmol)、イソフタル酸 (0.0637 g, 0.383 mmol) をナスフラス

コ中で混合し、乾燥N-メチルピロリジノン(1.53 ml)、ピリジン(0.12 ml)および垂リン酸トリフェニル(0.40 ml)を加えて溶液とした後、その溶液を80℃で24時間攪拌した。次に、この反応溶液を室温まで冷却して過剰なメタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-5で表されるホスホリルコリン基を有するポリアミド共重合体0.30 gを淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の¹H-NMRスペクトルから確認した。

【0119】

¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 2.13 (s, -CH₃), 3.12 (s, N-CH₃), 3.88 (m, -CH₂-), 4.09 (s, -CH₂-), 4.27 (m, -CH₂-), 4.47 (m, -CH₂-), 4.66 (m, -CH₂-), 6.90 (m, -Ph-), 7.01 (m, -Ph-), 7.10 (m, -Ph-), 7.25 (m, -Ph-), 7.68 (m, -Ph-), 8.08 (m, -Ph-), 8.48 (m, -Ph-), 8.52 (m, -Ph-), 9.10 (s, -NH-), 9.97 (s, -NH-).

¹H-NMRスペクトルのピーク面積比から求めたPA-5の組成比x/yは78/22であった。PA-5の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー(標準物質: ポリスチレン)により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 1.04×10^4 および 3.91×10^4 であった。示差走査熱量測定により求めたPA-5のガラス転移温度(軟化温度)は約180℃であり、また、PA-5はPA-1と同様な溶解性を示した。

【0120】

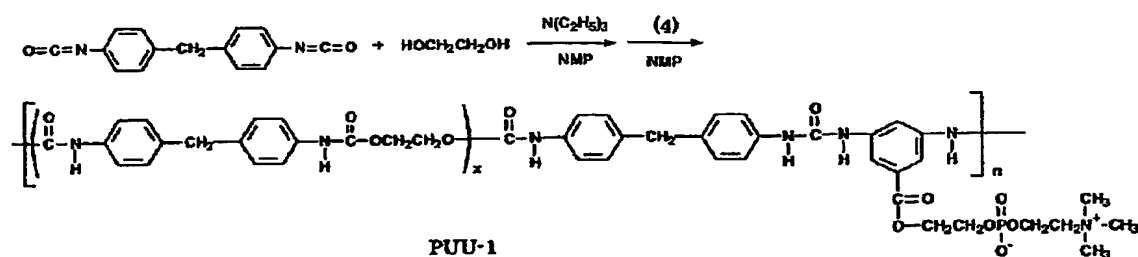
さらに、共重合体PA-5をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

【0121】

【実施例9】 ポリ(ウレタン-ウレア)の合成

【0122】

【化 30】



【0123】

アルゴン雰囲気下、エチレングリコール (0.28 ml, 4.95 mmol) およびトリエチルアミン (0.5 ml) を三口フラスコ中で乾燥N-メチルピロリジノン (5.0 ml) に溶解させ、その溶液に4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート (1.37 g, 5.50 mmol) を乾燥N-メチルピロリジノン (5.0 ml) に溶解させた溶液を室温にてゆっくりと滴下し、滴下終了後、その溶液を室温で1時間攪拌した。次に、実施例1に示した製造方法で得られた化合物 (4) (0.20 g, 0.55 mmol) を乾燥N-メチルピロリジノン (3.0 ml) に溶解させた溶液を加え、その溶液を室温でさらに2時間攪拌した。反応終了後、反応溶液を過剰なエタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PUU-1で表されるホスホリルコリン基を有するポリ (ウレタン-ウレア) 1.34 gを淡褐色粉末として得た。なお、その構造は下記の¹H-NMRスペクトルから確認した。

【0124】

¹H-NMR, δ (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): 2.95 (s, N-CH₃), 3.60 (m, -CH₂-), 3.73 (s, -CH₂-), 4.01 (m, -CH₂-), 4.29 (s, -CH₂O-), 6.73 (m, -Ph-), 7.08 (m, -Ph-), 7.13 (m, -Ph-), 7.32 (m, -Ph-), 7.43 (m, -Ph-), 7.88 (m, -Ph-), 9.30 (s, -NH-), 9.62 (s, -NH-).

¹H-NMRスペクトルのピーク面積比から求めたPUU-1のポリウレタンセグメントの平均重合度xは約9であった。PA-1の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ3.60×10⁴および1.50×10⁵であった。また、示差走査熱量測定の結果PUU-1のガラス転移温度 (軟化温度) は室温から300℃の温度範囲では観測されず300℃以

上であると考えられ、よってPUU-1は医療用デバイスに使用するに十分な耐熱性を示した。

【0125】

また、PUU-1は、N-メチルピロリジノン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどの非プロトン系極性溶媒に可溶であり、水、メタノール、エタノール、クロロホルム、アセトン、テトラヒドロフラン、アクリロニトリルに不溶であった。このようなPUU-1の溶解性は、特定の溶媒に可溶なため、コーティングや中空糸化などの材料化のための成型加工を行う際に有利であり、一方で多くの溶媒に不溶なため材料化した後、耐久性に優れたデバイスとなりうる点で有利である。

【0126】

さらに、共重合体PUU-1をジメチルホルムアミドに溶解し、溶媒キャスト法により丈夫なフィルムを作製することができた。

【0127】

【試験例】 ポリマー薄膜の血液接触試験

実施例4～9で得られたポリマーPA-1、PA-2、PA-3、PA-4、PA-5およびPUU-1をそれぞれ濃度1.5重量%となるようにジメチルホルムアミドに溶解させた溶液を作製した。これらの溶液5 mlに、ポリエチレンテレフタレート（PET）基板（直径：14 mm、厚さ：0.2 mm）を室温で2時間浸漬し、PET基板表面に各々ポリマー薄膜を形成させた。次に、このポリマー薄膜でコーティングされたPET基板を、リン酸緩衝液（pH=7.4）2 mlに室温で24時間浸漬した後、リン酸緩衝液を抜き取り、さらにヒトの血液より採取したヒト血小板多血漿（PRP）2 mlに37℃で3時間浸漬した。このような血液接触試験を行ったポリマー薄膜表面を、リン酸緩衝液（pH=7.4）にて3回洗浄後、グルタルアルデヒド水溶液（2.5重量%）で固定化しさらに蒸留水で3回洗浄した後、凍結乾燥を行った。

【0128】

次に上述の処理を行ったポリマー薄膜の表面に金蒸着を施し、その表面を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果を図1～6に示す。

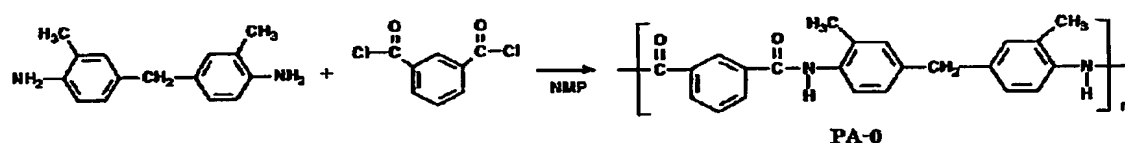
図から明らかなように、いずれのポリマー薄膜表面においても血小板やタンパク質の吸着はほとんど見られず、これらのポリマーは優れた抗血栓性、すなわち血液適合性を示すことがわかった。

【0129】

【比較例1】 ホスホリルコリン基を有しないポリアミドの合成および血液接触試験

【0130】

【化31】



【0131】

<ポリアミドの合成>

アルゴン雰囲気下、4, 4'-ジアミノ-3, 3'-ジメチルジフェニルメタン (1.00 g, 4.42 mmol) およびイソフタル酸クロリド (0.901 g, 4.42 mmol) をナスフラスコ中で混合し、アセトン/ドライアイス浴で約 -80°C に冷却した後、乾燥N-メチルピロリジノン (8.9 ml) を加え、ゆっくりと室温まで温めながら4時間反応させた。反応終了後、反応溶液を過剰なエタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PA-0で表されるポリアミド1.54 gを白色粉末として得た。なお、その構造は下記の $^1\text{H-NMR}$ スペクトルから確認した。

【0132】

$^1\text{H-NMR}$, δ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, ppm): 2.21 (6H, s, $-\text{CH}_3$), 3.90 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.08 (2H, d, $J=1.95$ Hz, $-\text{Ph}-$), 7.13 (2H, s, $-\text{Ph}-$), 7.28 (2H, d, $J=1.95$ Hz, $-\text{Ph}-$), 7.63 (1H, t, $J=7.08$ Hz), 8.14 (2H, d, $J=7.08$ Hz), 8.55 (1H, s, $-\text{Ph}-$), 9.96 (2H, s, $-\text{NH}-$).

PA-0の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー (標準物質: ポリスチレン) により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 1.02×10^4 および 3.12×10^4 であった。示

差走査熱量測定により求めたPA-0のガラス転移温度（軟化温度）は約190℃であり、また、PA-0はPA-1と同様な溶解性を示した。

【0133】

<血液接触試験>

得られたポリマーPA-0を濃度1.5重量%となるようにジメチルホルムアミドに溶解させた溶液5 mlに、ポリエチレンテレフタレート（PET）基板（直径：14 mm、厚さ：0.2 mm）を室温で2時間浸漬し、PET基板表面にポリマー薄膜を形成させた。このポリマー薄膜でコーティングされたPET基板に試験例で述べた方法により血液接触試験を施し、ポリマー薄膜表面を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果を図7に示す。

【0134】

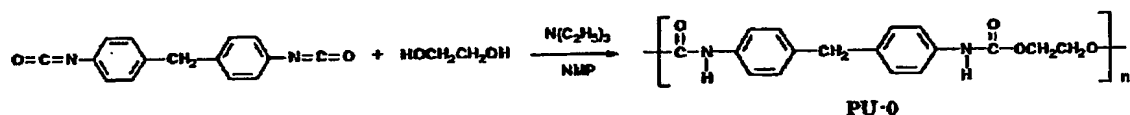
図から明らかなように、このポリマーPA-0薄膜表面においては、図1～5に示したPA-1～PA-5薄膜表面とは異なり、多くの血小板やタンパク質の吸着が見られることがわかった。

【0135】

【比較例2】 ホスホリルコリン基を有しないポリウレタンの合成と血液接触試験

【0136】

【化32】



【0137】

<ポリウレタンの合成>

アルゴン雰囲気下、エチレングリコール（1.1 ml, 20 mmol）およびトリエチルアミン（0.3 ml）を三ツ口フラスコ中で乾燥N-メチルピロリジノン（20 ml）に溶解し、その溶液に4, 4'-ジフェニルメタンジイソシアナート（5.0 g, 20 mmol）を乾燥N-メチルピロリジノン（20 ml）に溶解させた溶液を室温にてゆっくりと滴下し、滴下終了後、その溶液を室温で2時間攪拌した。反応終了後、反

応溶液を過剰なエタノールに注ぎ込むことによってポリマーを沈殿させ、ろ過後、減圧下で乾燥し、上記式PU-0で表されるポリウレタン5.33 gを白色粉末として得た。なお、その構造は下記の ^1H -NMRスペクトルから確認した。

【0138】

^1H -NMR, δ (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): 3.78 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 4.29 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{O}-$), 7.09 (8H, d, $J=7.81$ Hz, $-\text{Ph}-$), 7.36 (8H, d, $J=8.30$ Hz, $-\text{Ph}-$), 9.63 (2H, s, $-\text{NH}-$).

PU-0の分子量をジメチルホルムアミドを溶媒としたゲルパーミエーションクロマトグラフィー（標準物質：ポリスチレン）により測定したところ、数平均分子量および重量平均分子量はそれぞれ 5.24×10^4 および 8.65×10^4 であった。示差走査熱量測定の結果、PU-0のガラス転移温度（軟化温度）は室温から300℃の温度範囲では観測されず、また、PU-0はPUU-1と同様な溶解性を示した。

【0139】

<血液接触試験>

得られたポリマーPU-0を濃度1.5重量%となるようにジメチルホルムアミドに溶解させた溶液5 mlに、ポリエチレンテレフタレート（PET）基板（直径：14 mm、厚さ：0.2 mm）を室温で2時間浸漬し、PET基板表面にポリマー薄膜を形成させた。このポリマー薄膜でコーティングされたPET基板に試験例で述べた方法により血液接触試験を施し、ポリマー薄膜表面を走査型電子顕微鏡を用いて観察した。その結果を図8に示す。

【0140】

図から明らかなように、このポリマーPU-0薄膜表面においては、図6に示したPUU-1薄膜表面とは異なり、多くの血小板やタンパク質の吸着が見られることがわかった。

【図面の簡単な説明】

【図1】 図1は、ヒトPRP接触後のPA-1薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

【図2】 図2は、ヒトPRP接触後のPA-2薄膜表面の電子顕微鏡写真（2,000倍）である。

0倍)である。

【図3】図3は、ヒトPRP接触後のPA-3薄膜表面の電子顕微鏡写真(2,000倍)である。

【図4】図4は、ヒトPRP接触後のPA-4薄膜表面の電子顕微鏡写真(2,000倍)である。

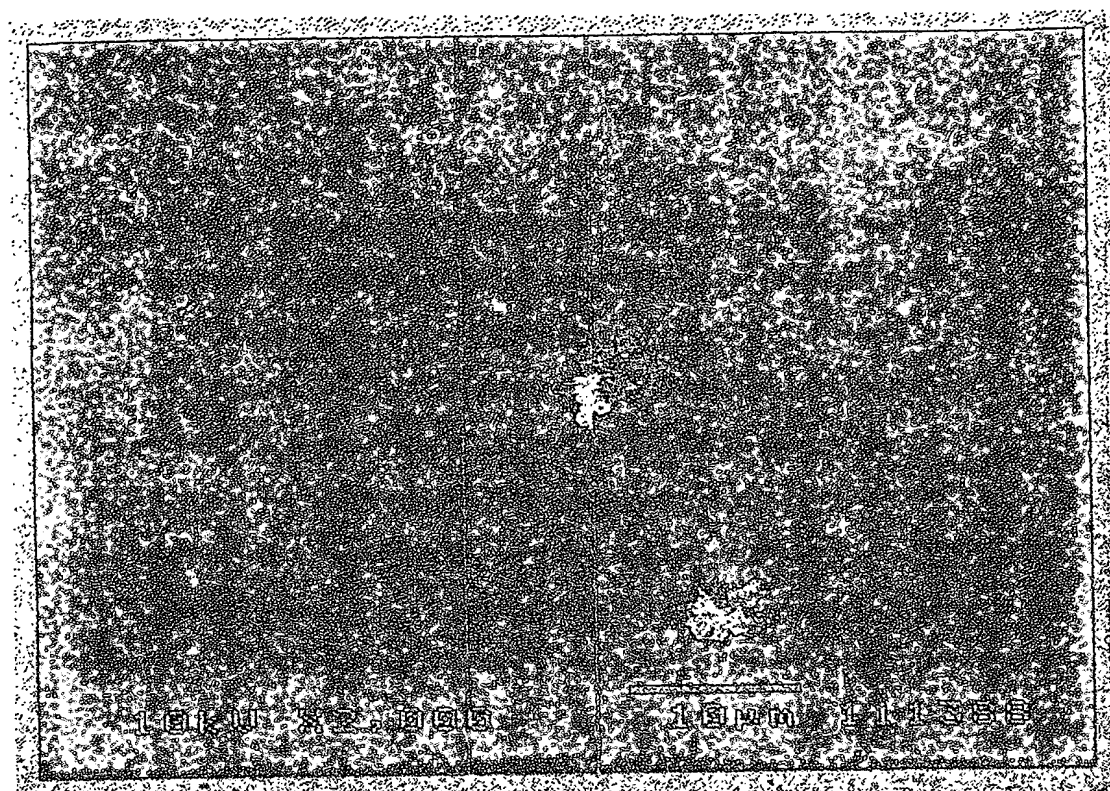
【図5】図5は、ヒトPRP接触後のPA-5薄膜表面の電子顕微鏡写真(2,000倍)である。

【図6】図6は、ヒトPRP接触後のPUU-1薄膜表面の電子顕微鏡写真(2,000倍)である。

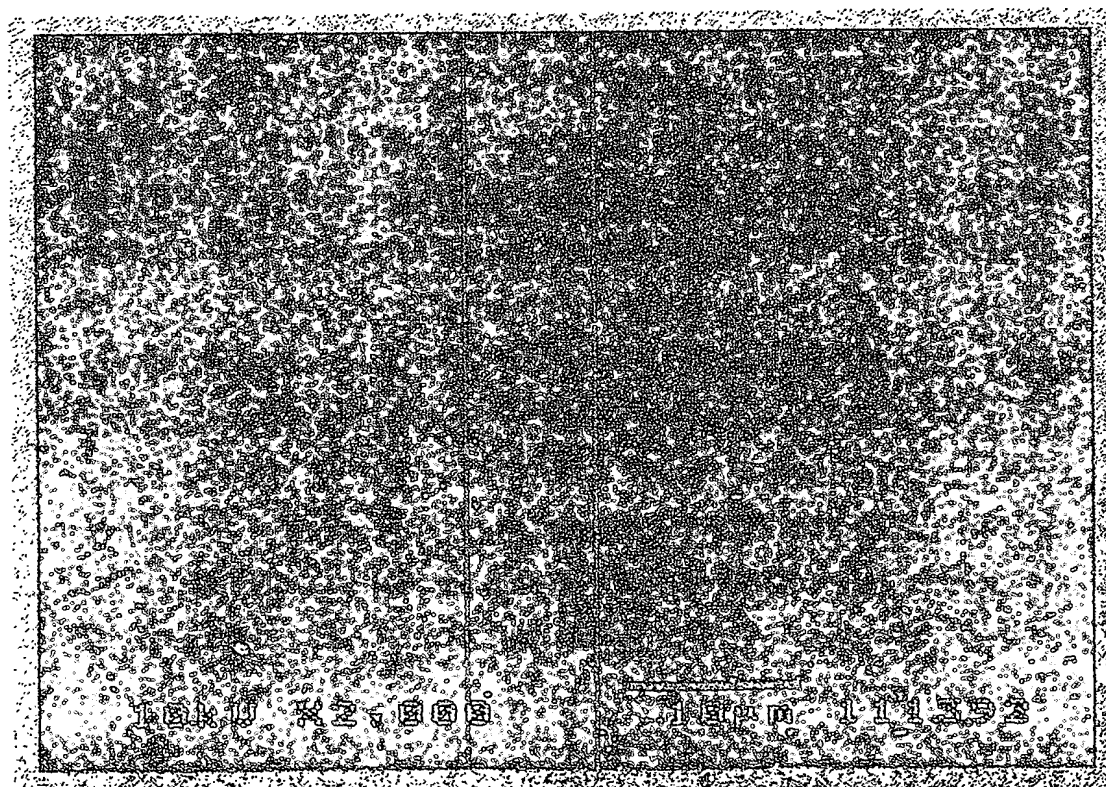
【図7】図7は、ヒトPRP接触後のPA-0薄膜表面の電子顕微鏡写真(2,000倍)である。

【図8】図8は、ヒトPRP接触後のPU-0薄膜表面の電子顕微鏡写真(2,000倍)である。

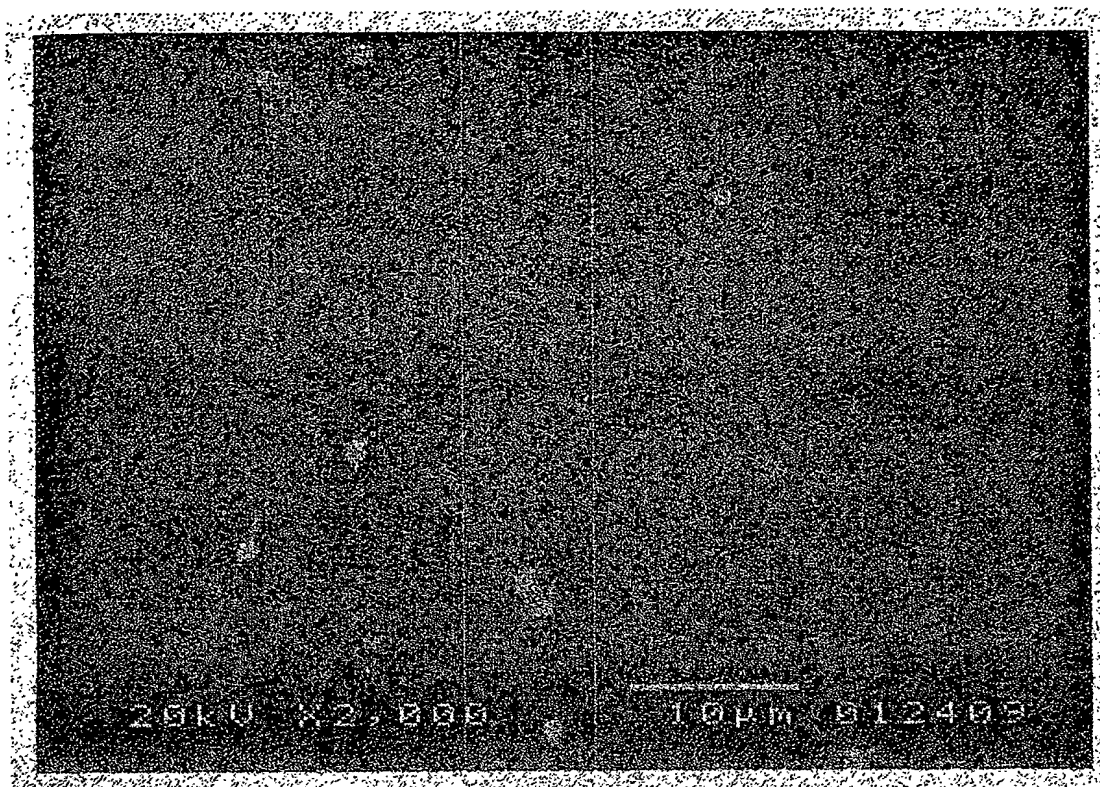
【図 1】



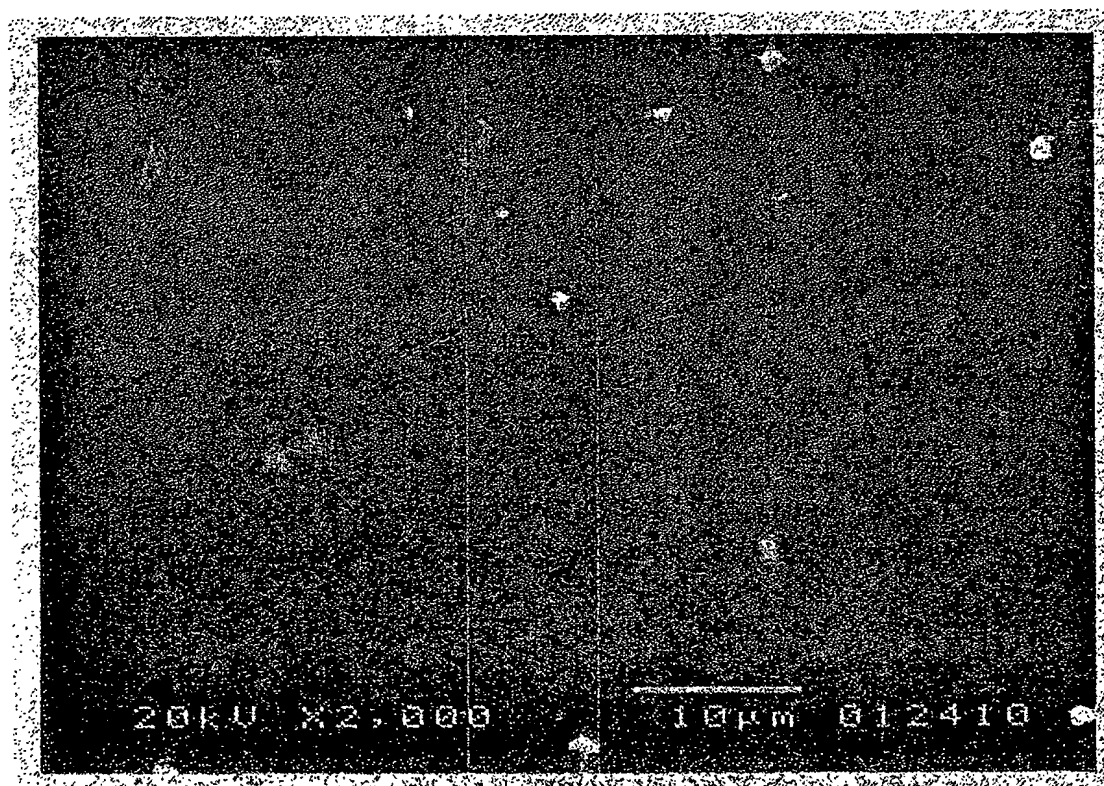
【図 2】



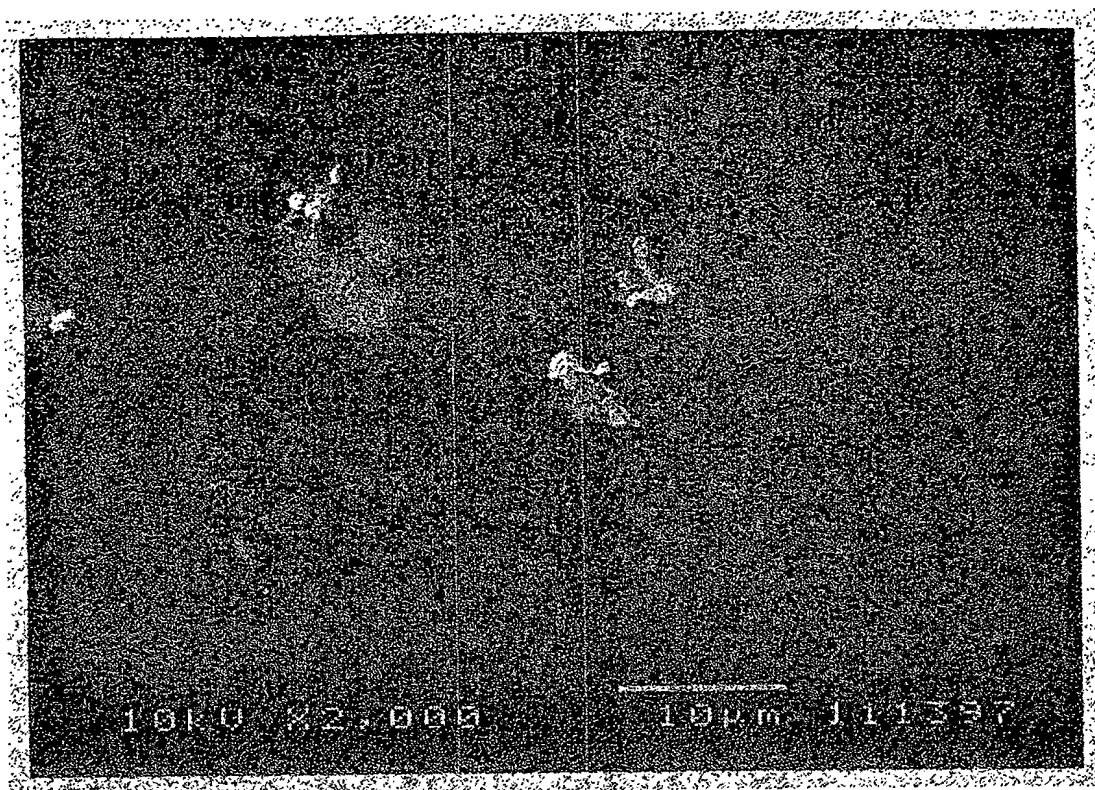
【図3】



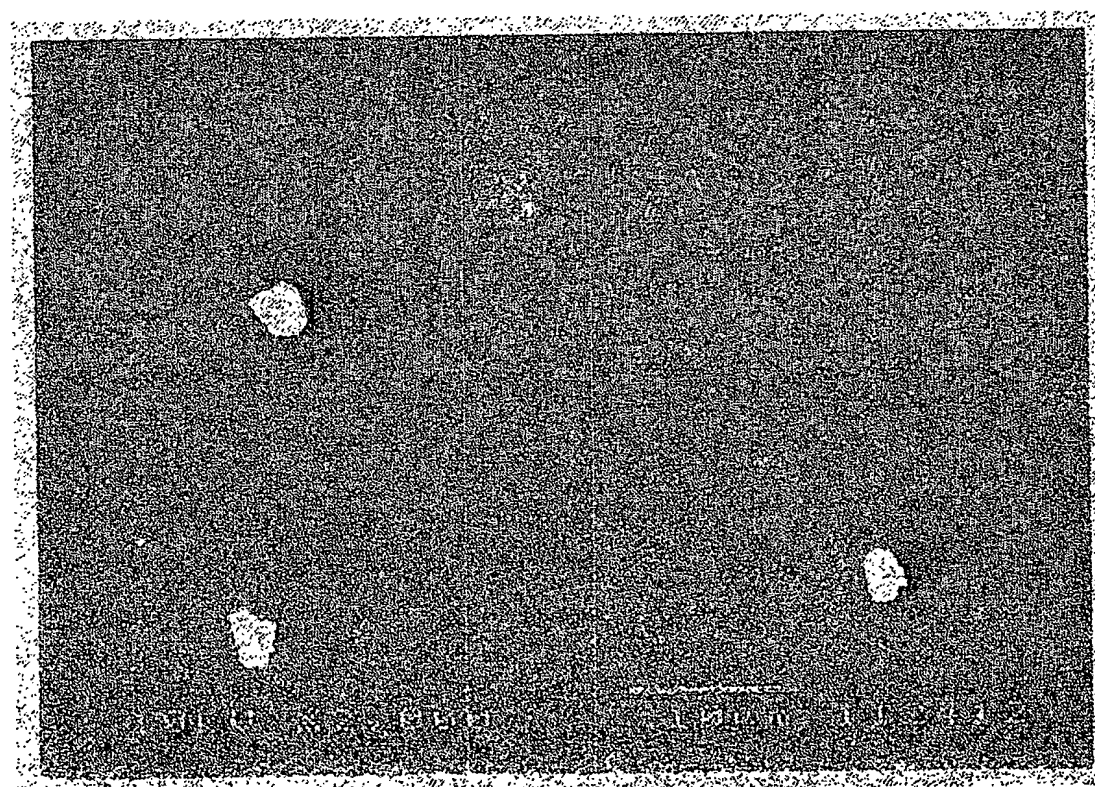
【図4】



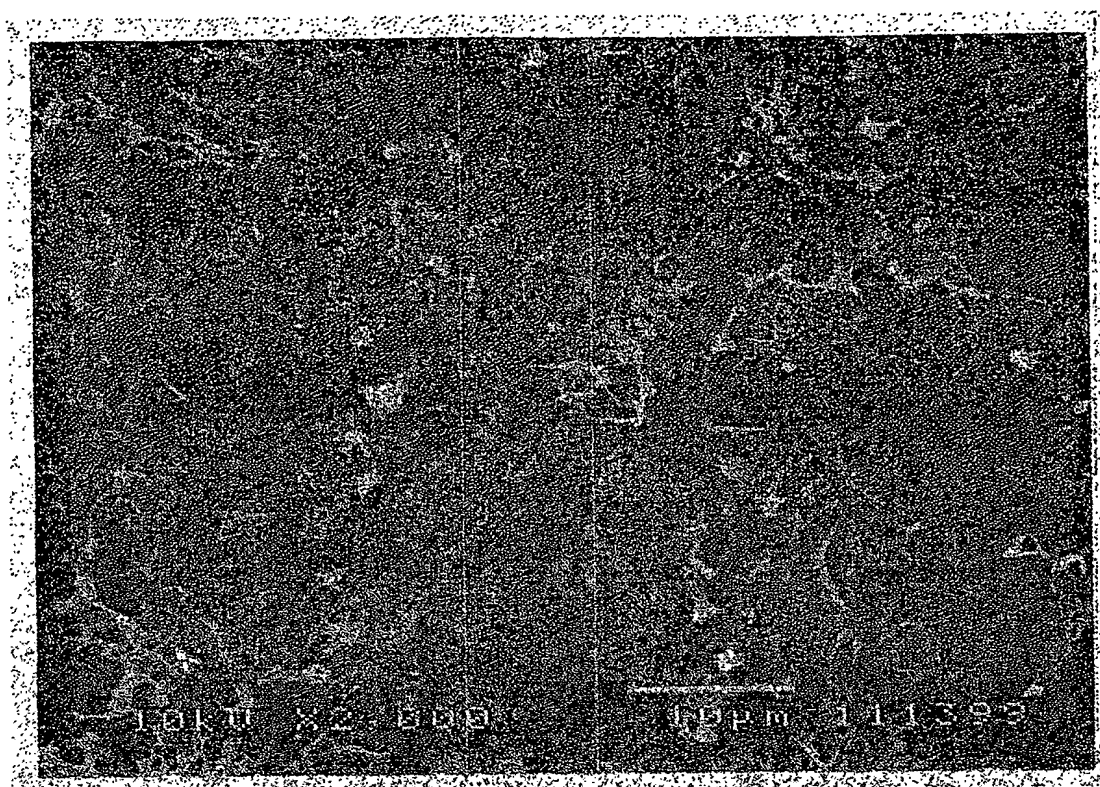
【図5】



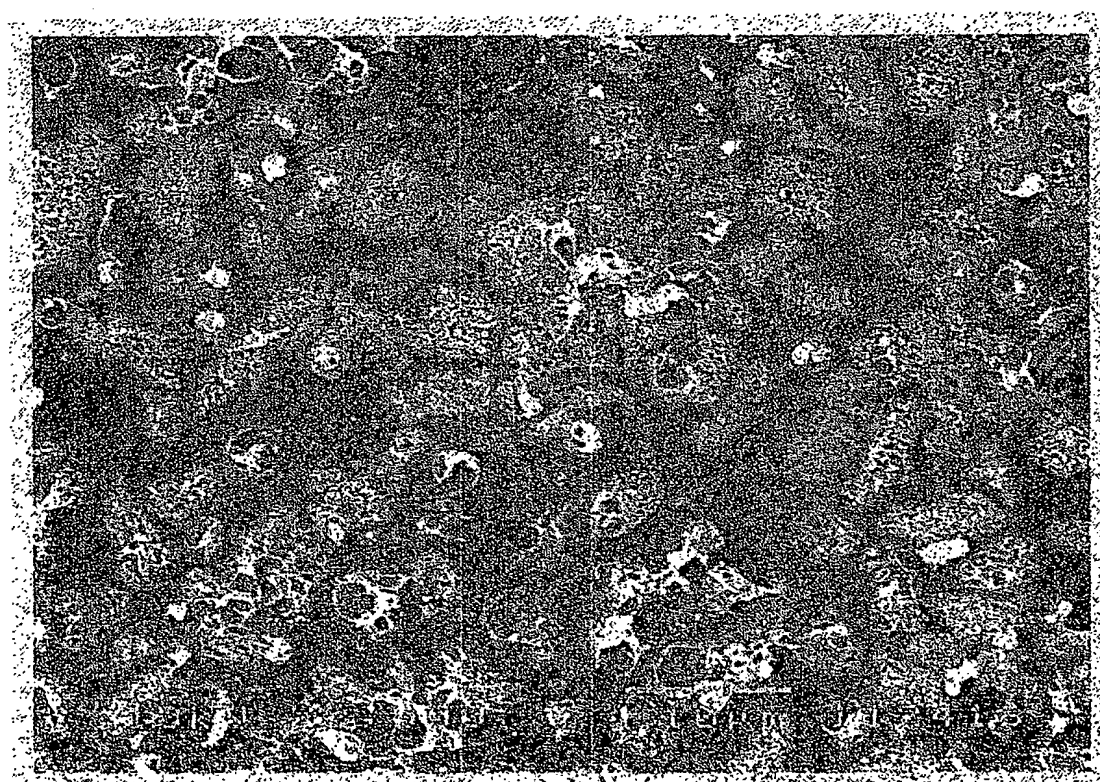
【図6】



【図 7】



【図 8】

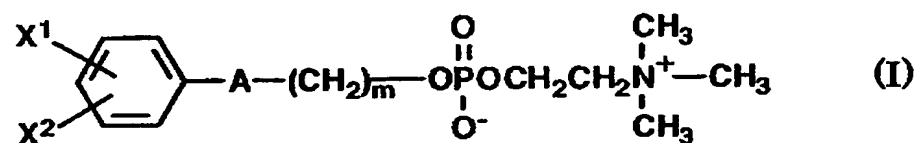


【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 本発明に係るジアミンまたはジカルボン酸化合物は、下記一般式（I）で示されるホスホリルコリン基を有するジアミンまたはジカルボン酸化合物である。

【化1】



式中、 X^1 および X^2 は、アミノ基または $-\text{COOR}^1$ で示される基を表し、 R^1 は同一でも異なってもよく水素原子またはカルボキシル基の保護基を表し、Aは単結合、酸素原子、あるいは $-\text{COO}-$ 、 $-\text{OOC}-$ 、 $-\text{CONH}-$ 、 $-\text{NH}-$ 、 $-\text{NHCO}-$ 、 $-\text{NR}^2-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ で示されるいずれかの基を表し、 R^2 は炭素数1～6のアルキル基を表し、mは1～12の整数を表す。

【効果】 本発明のジアミンおよびジカルボン酸化合物によれば、ホスホリルコリン基を側鎖に有する新規重合体が容易に合成でき、該重合体を材料として用いることにより、機械的強度、耐加水分解性、耐熱性および生体適合性に優れた人工血管などの人工臓器や各種医療用デバイスを作製することが可能となる。

【選択図】 なし

特願 2003-040154

出願人履歴情報

識別番号

[000125369]

1. 変更年月日

1990年 8月27日

[変更理由]

新規登録

住所

東京都渋谷区富ヶ谷2丁目28番4号

氏名

学校法人東海大学